

H. Hoditz

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0006

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN AM MEERSCHWEINCHENVORHOF
ÜBER DIE ABHÄNGIGKEIT DER DIGITOXIGENINEINWIRKUNG
VON DER EXTRAZELLULÄREN CALCIUM-KONZENTRATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HERBERT HODITZ
aus Wiesbaden



MAINZ

1962

Dekan: Professor Dr. H. Bredt
Referent: Professor Dr. H. Lüllmann
Korreferent: Professor Dr. G. Kuschinsky
Tag der mündl. Prüfung: 22. November 1962

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

Das Kation Calcium besitzt für die Muskelkontraktion eine besondere Bedeutung. Seit den Untersuchungen von CLARK (1912), v. KONSCHIEGG (1912) und v. WEIZSÄCKER (1917) ist bekannt, daß Calcium einen Einfluß auf die Kontraktionskraft des Herzens und die Wirkung der Herzglykoside ausübt. In zahlreichen Experimenten zeigte sich, daß Calciumvermehrung zu einer positiv inotropen Wirkung führt, während Calciumverminderung eine Abnahme der Kontraktionsamplitude zur Folge hat (LOEWI 1917; CLOETTA 1929; FISCHER 1930). Die früheren Untersuchungen fanden zum großen Teil an Kaltblüterherzen statt (CLARK 1912; v. KONSCHIEGG 1913; v. WEIZSÄCKER 1917; HANDOVSKI 1923). Die Ergebnisse dieser Experimente sind nicht alle auf Warmblüterherzen übertragbar. Die Untersucher trennten nicht zwischen toxischer, einer Konzentration, die im Laufe von 10 - 20 Min. zu einer Kontraktur des Herzens mit entsprechender Abnahme der Kontraktionsamplitude führt, und therapeutischer Herzglykosidkonzentration, einer Konzentration, die eine positiv inotrope Wirkung hervorruft, die auch bei längerem Bestehen nicht mit einer Schädigung des Organs verbunden ist. Sie führten keine systematischen Untersuchungen in einem weiten Bereich von extrazellulären Calciumkonzentrationen und verschiedenen Herzglykosidkonzentrationen durch. Es erschien daher von Interesse, exakte quantitative Konzentrationswirkungsbeziehungen für Calcium und Digitoxigenin an einem glykosidempfindlichen Warmblüterherzen (Meerschweinchen) aufzustellen.

METHODIK

Die Versuche wurden an isolierten Meerschweinchenvorhöfen durchgeführt. Die 350 bis 700 g schweren Tiere beiderlei Geschlechts wurden durch Genickschlag getötet und entblutet. Das Herz wurde aus dem Thorax entfernt und die Vorhöfe von den Kammern in Tyrodelösung, die mit 95% O₂ und 5% CO₂ durchperlt wurde, freipräpariert. Die isolierten Organe wurden zwischen 2 Reizelektroden in einem 80 ml fassenden Organbad, das die gleiche Tyrodelösung enthielt, aufgehängt (Hebelbelastung 1,5 g).

Die Badtemperatur betrug bei allen Versuchen 30-32° C. Die Reizung erfolgte konstant mit Rechteckimpulsen 150 - 160 mal/Min., die Reizdauer betrug 0,8 msec. Die Registrierung der Kontraktionsamplitude erfolgte isotonisch mit einem Hebelsystem (Übertragung 1:10) auf dem Rußkymogra-

phion. Bei der Untersuchung der isometrischen Kontraktionen wurde die Kontraktionsamplitude mit Hilfe einer mechano-elektrischen Umwandleröhre (RCA 5734) auf einem Gleichstromdirektschreiber (Cardiopan, Liechti AG), der für eine langsame Laufgeschwindigkeit (2 mm/Min.) umgebaut war, registriert. Die Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: 8,0 NaCl, 0,2 KCl, 0,2 CaCl₂, 0,1 MgCl₂, 1,0 NaHCO₃, 0,05 NaHPO₄, Glukose 1,0, Aqua dest. ad 1000,0. Die in den einzelnen Versuchen veränderten Calcium-Konzentrationen wurden bei einer Erhöhung durch entsprechenden Zusatz von Calciumchlorid hervorgerufen, bei einer Erniedrigung durch Wechsel der Badflüssigkeit oder durch Zugabe von Aethylendiamintetraessigsäure (zur Erreichung von 0,9, 1,8 und 2,7 mÄq/l Ca) hergestellt. Aethylendiamintetraessigsäure, die Calcium komplex bindet, wurde zugegeben, um Spüleffekte, die sich bei Wechsel der Badflüssigkeit einstellen, zu verhindern. Digitoxigenin wurde mit Hilfe geringer Alkoholmengen in Lösung gebracht. Die Digitoxigeninkonzentration der Stammlösung betrug 10⁻⁵ g/ml, die Alkoholkonzentration überschritt nie 0,3%. Für sämtliche Versuche wurde die gleiche Stammlösung benutzt.

In sämtlichen Experimenten erfolgte die Ausmessung der Kontraktionsamplitude 10 Min. nach Veränderung des Calciumgehaltes bzw. der Digitoxigeningabe. Zeigte sich bei einem Versuch ein Anheben der Fußpunkte und eine Verkleinerung der Kontraktionsamplitude, was als Zeichen der Schädigung angesehen wird, wurde für das nächste Experiment ein neuer Vorhof verwandt. Die Konzentrationswirkungsbeziehung wurde für Calcium zwischen 0,9 und 9,0 mÄq/l und für Digitoxigenin zwischen 10⁻⁷ und 10⁻⁶ g/ml aufgestellt. Die Auswertung der Kontraktionsamplitude erfolgte auf zwei verschiedenen Wegen. Es wurde sowohl die prozentuale als auch die absolute Veränderung der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigeningabe zu den Ausgangskontraktionsamplituden bei verschiedenen Calciumkonzentrationen in Beziehung gesetzt.

ERGEBNISSE

Die erste Abbildung zeigt die Veränderung der Kontraktionsamplitude in Abhängigkeit von zwei Digitoxigeninkonzentrationen 3×10^{-7} g/ml und 10⁻⁶ g/ml, einer therapeutischen und einer toxischen Dosis, und vom Calciumgehalt der Badlösung. Auf der Abszisse ist der absolute Calciumgehalt der Tyrodelösung in mÄq/l, auf der Ordinate die Kontraktionsamplitude in Prozent der jeweiligen Ausgangsamplitude aufgetragen, d.h. die Kontraktionsamplitude bei verschiedenen Calciumkonzentrationen wurden gleich Hundert

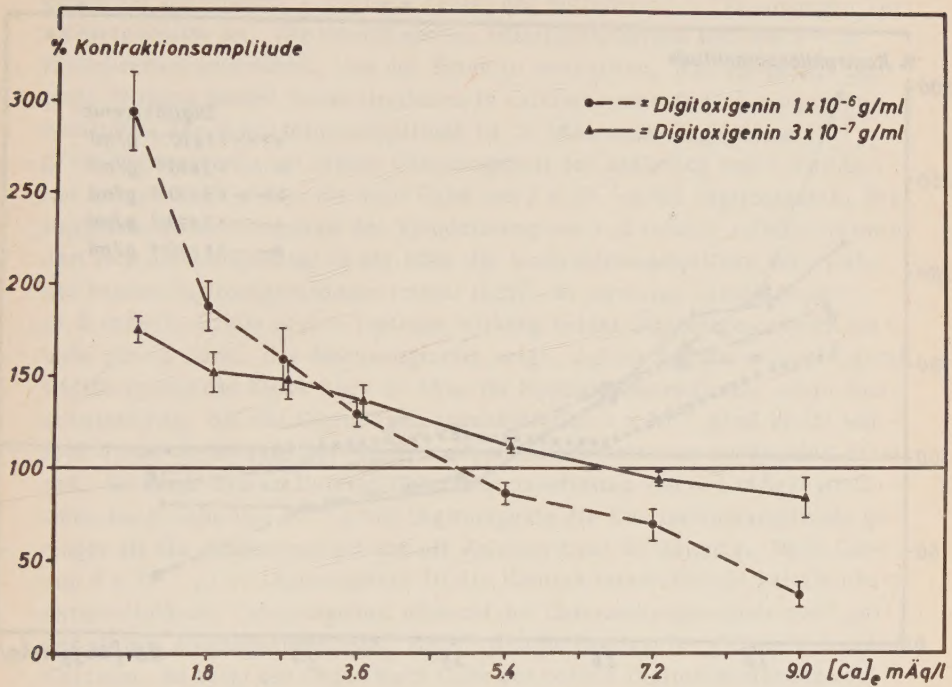


Abb. 1: Veränderung der Kontraktionsamplitude in Prozent nach Einwirkung einer therapeutischen (3×10^{-7} g/ml) und einer toxischen (1×10^{-6} g/ml) Digitoxigenindosis in Abhängigkeit von veränderten extrazellulären Calciumkonzentrationen. Ordinate: Prozentuale Veränderung der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigenineinwirkung (Kontrollwerte 100%). Dargestellt sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Abszisse: Calciumgehalt der Badlösung.

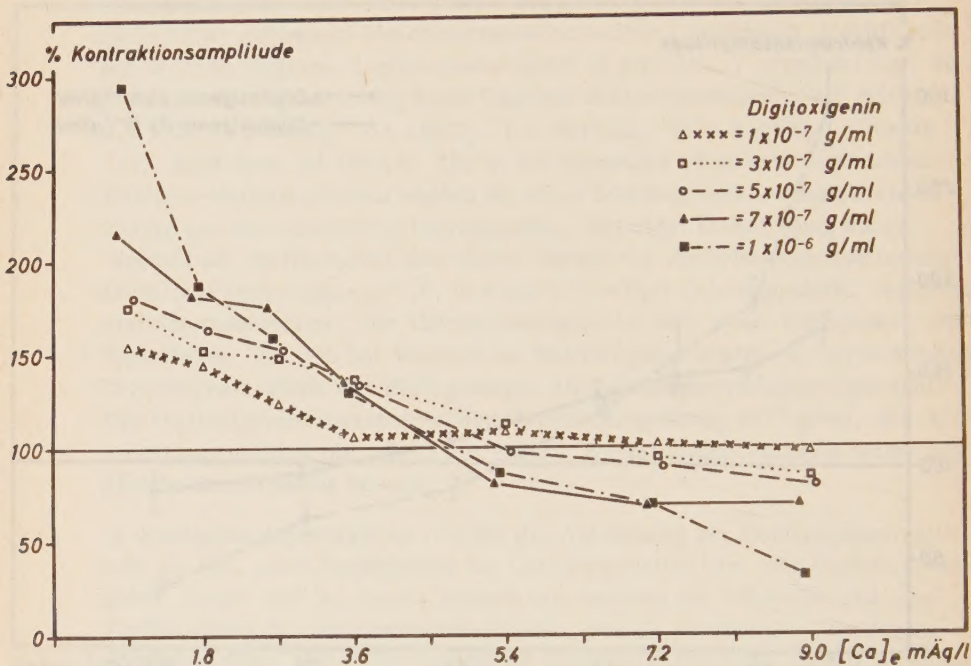


Abb. 2: Veränderung der Kontraktionsamplitude in Prozent nach Einwirkung sämtlicher untersuchten Digitoxigenindosen (1×10^{-7} , 3×10^{-7} , 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml) in Abhängigkeit von veränderten extrazellulären Calciumkonzentrationen. Ordinate: Prozentuale Veränderung der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigenineinwirkung (Kontrollwerte 100%). Dargestellt sind die Mittelwerte. Abszisse: Calciumgehalt der Badlösung.

gesetzt und die Digitoxigeneffekte darauf bezogen. Die einzelnen Punkte geben die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte der gewonnenen Versuchsergebnisse an. Die verschiedenen Mittelwerte setzen sich aus 5 - 13 Einzelwerten zusammen. Aus der Kurve ist ersichtlich, daß die positiv inotrope Wirkung beider Konzentrationen in calciumarmer Außenlösung relativ zunimmt. Die Kontraktionsamplitude ist 10 Min. nach Zugabe von 10^{-6} g/ml Digitoxigenin bei einem Calciumgehalt der Badlösung von 0,9 mÄq/l um nahezu 150% größer als nach Gabe von 3×10^{-7} g/ml Digitoxigenin. Bei steigendem Calciumgehalt der Tyrodelösung von 0,9 mÄq/l aufwärts vermindert sich der Unterschied in der Höhe der Kontraktionsamplitude nach Gabe der beiden Digitoxigenindosen immer mehr. In normaler Tyrodelösung (3,6 mÄq/l) ist die positiv inotrope Wirkung beider Digitoxigenindosen beinahe gleich stark. Das Mechanogramm zeigt, daß nach Gabe von 10^{-6} g/ml Digitoxigenin die Kurve nach 10 Min. ihr Kontraktionsmaximum schon überschritten hat, bei der Digitoxigeninkonzentration 3×10^{-7} g/ml bleibt während dieser Zeitspanne das erreichte Kontraktionsmaximum unverändert erhalten. Bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 5,4 mÄq/l ist 10 Min. nach Gabe von 10^{-6} g/ml Digitoxigenin die Kontraktionsamplitude geringer als die Ausgangsamplitude als Zeichen einer Schädigung. Nach Gabe von 3×10^{-7} g/ml Digitoxigenin ist die Kontraktionsamplitude bei gleichem extrazellulärem Calciumgehalt während der Untersuchungsperiode noch größer als die Ausgangsamplitude. Enthält die Badflüssigkeit mehr als 5,4 mÄq/l Calcium, so zeigt das Organ nach Gabe der beiden Digitoxigeninkonzentrationen keine oder eine nur schwach positive Wirkung sofort nach Geninzusatz. Die Ausgangsamplitude wird sowohl nach Zugabe der toxischen als auch nach Zugabe der therapeutischen Dosis innerhalb von 10 Min. bei einem extrazellulären Calciumgehalt von 5,4 mÄq/l an aufwärts nicht mehr erreicht. Beide Digitoxigeninkonzentrationen rufen nach 10 Min. in sämtlichen Versuchen eine Schädigung des Vorhofs hervor. Die Schädigungen sind bei der Digitoxigeninkonzentration 10^{-6} g/ml stärker ausgeprägt als nach Gabe der Dosis 3×10^{-7} g/ml, wie aus dem weiteren Kurvenverlauf hervorgeht. Nach Gabe von $5 \times$ bzw. 7×10^{-7} g/ml Digitoxigenin zeigt sich ein ähnlicher Wirkungsverlauf wie für 3×10^{-7} g/ml bzw. 10^{-6} g/ml Digitoxigenin (Abb. 2). Die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 0,9 mÄq/l ist die prozentuale Zunahme der Kontraktionsamplitude für sämtliche Digitoxigeninkonzentrationen am stärksten. In normaler Tyrodelösung (3,6 mÄq/l) ist die Kontraktionsamplitude 10 Min. nach Gabe der Digitoxigeninkonzentration 1×10^{-7} , 3×10^{-7} , 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6}

g/ml größer als die Ausgangsamplitude. Die positiv inotrope Wirkung der Digitoxigenindosen 3×10^{-7} , 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml ist innerhalb dieser Zeitspanne nahezu gleich stark. Aus dem Mechanogramm geht hervor, daß unter diesen Bedingungen nach Gabe von 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml Digitoxigenin die Kurve nach 10 Min. in sämtlichen Experimenten ihr Kontraktionsmaximum bereits überschritten hat. Bei der Digitoxigeninkonzentration 3×10^{-7} g/ml tritt während dieser Zeitspanne noch keine Schädigung auf. Nach Gabe von 5×10^{-7} g/ml Digitoxigenin ist in einem Teil der Experimente das Kontraktionsmaximum unverändert. In dem anderen Teil wird das Kontraktionsmaximum bereits überschritten. Bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 5,4 mÄq/l ist die Kontraktionsamplitude nach Gabe von 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml Digitoxigenin innerhalb von 10 Min. kleiner als die Ausgangsamplitude. Dagegen führt die Digitoxigeninkonzentration 3×10^{-7} g/ml bei gleichem extrazellulärem Calciumgehalt innerhalb der gleichen Zeitspanne zu einer Zunahme der Kontraktionsamplitude über den Wert der Ausgangsamplitude hinaus. Bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 7,2 und 9,0 mÄq/l liegt die Kontraktionsamplitude nach Gabe der Digitoxigenindosen 3×10^{-7} , 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml in allen Experimenten nach 10 Min. unter dem Ausgangswert, d.h. die Schädigung nimmt in folgender Reihenfolge ab: $1 \times 10^{-6} > 7 \times 10^{-7} > 5 \times 10^{-7} > 3 \times 10^{-7} > 1 \times 10^{-7}$ g/ml. Für die Digitoxigeninkonzentration 1×10^{-7} g/ml werden nur bei einer extrazellulären Calciumkonzentration unter 3,6 mÄq/l Zunahmen der Kontraktionsamplituden beobachtet, während in Tyrodelösung deren Calciumgehalt über 3,6 mÄq/l liegt keine oder nur schwach positiv inotrope Effekte registriert werden. Im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Digitoxigeninkonzentrationen treten bei erhöhtem Calciumgehalt der Badlösung keine Schädigungen auf. Die gleichen Dosiswirkungsbeziehungen sind in Abb.3 dargestellt, wobei auf der Abszisse die verschiedenen Digitoxigeninkonzentrationen, auf der Ordinate die Kontraktionsamplitude in Prozent der Ausgangsamplitude aufgetragen sind. Diese Abbildung zeigt die stark positiv inotrope Wirkung sämtlicher Digitoxigeninkonzentrationen in calciumarmer Außenlösung (Kurven über der durchgezogenen Linie). Für sämtliche untersuchten Digitoxigeninkonzentrationen werden während der Untersuchungsperiode bei einem extrazellulären Calciumgehalt zwischen 0,9 und 3,6 mÄq/l keine Schädigungen beobachtet. Bei einer Calciumkonzentration von 5,4 mÄq/l zeigen die Vorhöfe nach Gabe der Dosis 3×10^{-7} g/ml Digitoxigenin noch eine Zunahme der Kontraktionsamplitude bezogen auf die Ausgangsamplitude. Alle höheren Digitoxigeninkonzentrationen rufen innerhalb dieser Zeitspanne bei gleichem extrazellulärem Calciumgehalt bereits Schädigungen

Digitoxigenin g/ml	Calcium mÄq/l						
	0,9	1,8	2,7	3,6	5,4	7,2	9,0
1×10^{-7}	$n = 6$ $154 \pm 22,8$	$n = 8$ $144 \pm 11,3$	$n = 3$ $123 \pm 5,9$	$n = 5$ $105 \pm 2,1$	$n = 5$ $108 \pm 1,9$	$n = 5$ $101 \pm 1,8$	$n = 5$ $97 \pm 4,2$
3×10^{-7}	$n = 7$ $175 \pm 7,4$	$n = 11$ $152 \pm 11,0$	$n = 7$ $148 \pm 11,1$	$n = 8$ $136 \pm 8,9$	$n = 6$ $112 \pm 4,3$	$n = 5$ $94 \pm 3,6$	$n = 6$ $84 \pm 10,8$
5×10^{-7}	$n = 6$ $180 \pm 12,7$	$n = 9$ $163 \pm 11,8$	$n = 9$ $152 \pm 12,4$	$n = 13$ $133 \pm 10,7$	$n = 6$ $97 \pm 7,0$	$n = 6$ $89 \pm 9,0$	$n = 6$ $79 \pm 8,3$
7×10^{-7}	$n = 7$ $215 \pm 24,9$	$n = 10$ $181 \pm 26,9$	$n = 7$ $175 \pm 26,9$	$n = 11$ $135 \pm 22,0$	$n = 5$ $80 \pm 9,1$	$n = 5$ $68 \pm 5,9$	$n = 6$ $59 \pm 6,9$
1×10^{-6}	$n = 7$ $294 \pm 22,0$	$n = 10$ $188 \pm 14,3$	$n = 6$ $159 \pm 17,0$	$n = 5$ $129 \pm 7,3$	$n = 5$ $86 \pm 5,8$	$n = 6$ $68 \pm 8,9$	$n = 5$ $31 \pm 7,0$

Tabelle 1: Zusammenstellung der prozentualen Veränderungen (Kontrollwerte 100 %) der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigeninzusatz (1×10^{-7} , 3×10^{-7} , 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml) in Abhängigkeit von der extrazellulären Calciumkonzentration. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. n bedeutet die Anzahl der Versuche.

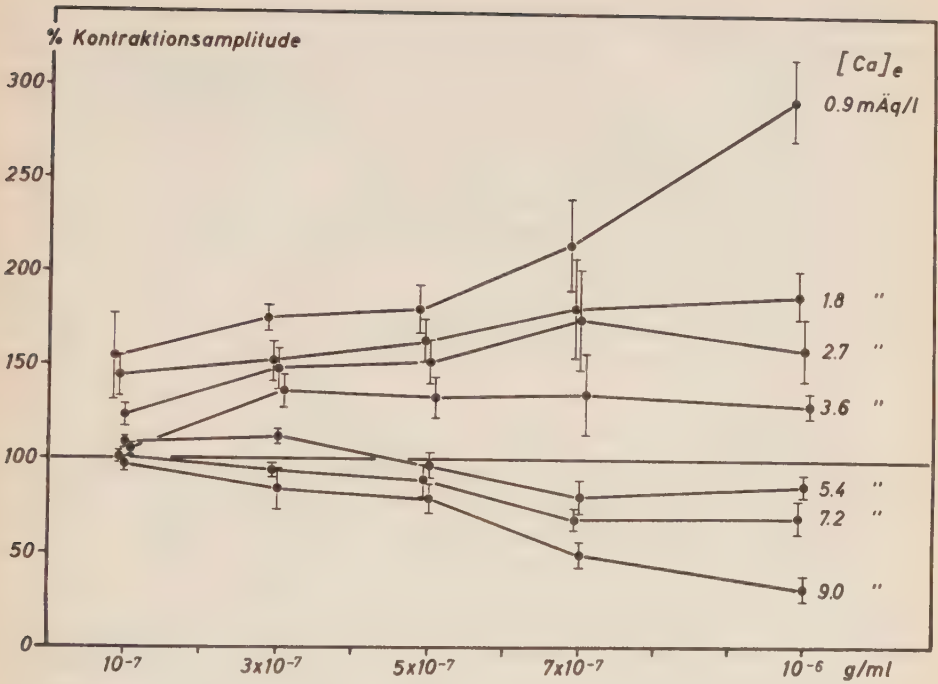


Abb. 3: Ordinate: Prozentuale Veränderung der Kontraktionsamplitude nach Einwirkung von Digitoxigenin (Kontrollwerte 100%). Dargestellt sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Abszisse: Digitoxigeninkonzentration der Badlösung. Einzelheiten siehe Legende zu Abb. 2.

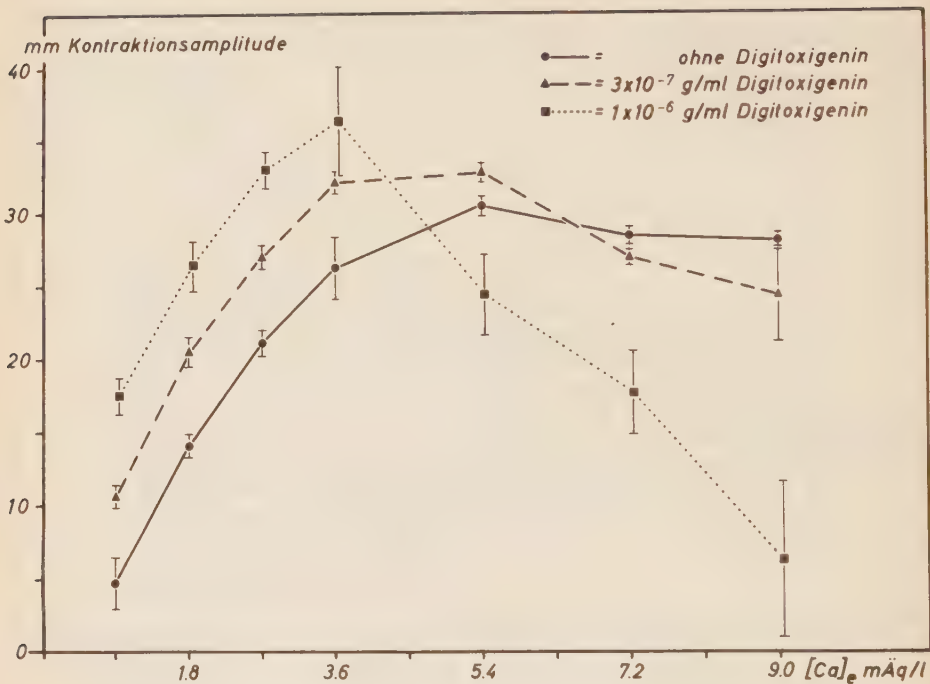


Abb. 4: Veränderung der Kontraktionsamplitude in mm nach Einwirkung einer therapeutischen (3×10^{-7} g/ml) und einer toxischen (1×10^{-6} g/ml) Digitoxigenindosis in Abhängigkeit von extrazellulären Calciumkonzentrationen. Ordinate: Absolute Veränderung der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigeneinwirkung (Kontrollwerte ausgezogene Linie). Dargestellt sind die Mittelwerte + mittlere Fehler der Mittelwerte. Abszisse: Calciumgehalt der Badlösung.

der Vorhöfe hervor. Beträgt der Calciumgehalt der Badlösung 7,2 oder 9,0 mÄq/l, so schädigt die Dosis 3×10^{-7} g/ml Digitoxigenin ebenfalls den Vorhof innerhalb von 10 Minuten. Nach Gabe von 1×10^{-7} g/ml Digitoxigenin sind bei einem extrazellulären Calciumgehalt zwischen 3,6 und 9,0 mÄq/l keine sicheren Veränderungen der Kontraktionsamplitude zu registrieren, deutliche positiv inotrope Effekte treten nur bei niedrigen Calciumkonzentrationen auf. In den bisherigen Darstellungen wurden die Veränderungen der Kontraktionsamplitude unter dem Einfluß von Digitoxigenin in Prozent der Ausgangsamplitude angegeben. Bei gleicher Zunahme der Kontraktionsamplitude nach Geninzusatz wird durch diese Art der Auswertung derjenige Effekt höher liegen, der sich auf eine geringere Ausgangsamplitude bezieht. Setzt man dagegen die absoluten Änderungen der Kontraktionsamplitude zu den Calcium- und Geninkonzentrationen in Beziehung, so ergibt sich ein anderer Kurvenverlauf.

Die Abbildung 4 zeigt die durch diese Art der Auswertung gewonnenen Konzentrationswirkungsbeziehungen. Auf der Abszisse ist der absolute Calciumgehalt der Tyrodelösung in mÄq/l, auf der Ordinate die Kontraktionsamplitude in Millimeter aufgetragen. Die ausgezogene Linie zeigt die Veränderung der Kontraktionsamplitude bei verschiedenem Calciumgehalt der Tyrodelösung ohne gleichzeitige Digitoxigenineinwirkung. Bei Verminderung des Calciumgehaltes unter den der normalen Tyrodelösung kommt es zu einer starken Abnahme der Kontraktionsamplitude. Bei einer Erhöhung des Calciumgehaltes stellt sich nach 10 Minuten ein Niveau ein, das in sämtlichen Versuchen niemals höher als 20% über der Ausgangsamplitude liegt. Betrachtet man die absolute Veränderung der Kontraktionsamplitude nach Geninzusatz, so ergibt sich für die beiden Konzentrationen 3×10^{-7} g/ml und 1×10^{-6} g/ml Digitoxigenin der in Abbildung 4 gezeigte Kurvenverlauf. Der Unterschied zu den vorangegangenen Abbildungen ist besonders bei erniedrigter Calciumaußenkonzentration deutlich. Hier fehlt der progrediente Anstieg der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigeninzusatz bei sinkendem Calciumgehalt der Badlösung. Die beiden Konzentrationswirkungskurven sind in diesem Bereich nur parallel zu den Kontrollen verschoben.

Die Abbildung 5 zeigt die absolute Veränderung der Kontraktionsamplitude für sämtliche untersuchten Digitoxigeninkonzentrationen. Die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die absolute Zunahme der Kontraktionsamplitude bleibt bei allen untersuchten Digitoxigeninkonzentrationen in einem größeren extrazellulären Calciumbereich von 0,9 bis 3,6 mÄq/l gleich groß. Bei höheren Calciumkonzentra-

tionen sinkt sie wegen der sofort auftretenden Schädigung (mit Ausnahme der Digitoxigeninkonzentration 1×10^{-7} g/ml) stark ab. Die Schädigungen sind um so stärker, je höher die Digitoxigeninkonzentrationen sind.

DISKUSSION

Zahlreiche Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß Calcium herzglykosidähnlich wirkt (WILBRANDT u. KOLLER 1948, WILBRANDT u. CAVIEZEL 1954, SALTER u. RUNELS 1951, NIEDERGERKE u. LÜTTGAU 1957). Bei einem Zusammenwirken von Calcium und Herzglykosiden zeigte sich eine deutliche Zunahme der Toxizität der Herzglykoside bei steigenden extrazellulären Calciumkonzentrationen (BILLIGHEIMER 1929, GOLD u. EDWARDS 1927, TOMINIAGA 1930, MANDELSTAMM 1926, LIEBERMANN 1933, BAKER 1947, McGUIGAN 1938, SMITH, WINKLER u. HOFF 1939). Eine besonders ausgeprägte therapeutische Wirkung von Digitalis wurde am calciumarm ernährten Froschherzen festgestellt (CLARK 1912, v. KONSCHIEGG 1913, v. WEIZSÄCKER 1917). Die gleichen Wirkungen gelten für das Warmblüterherz (MANDELSTAMM 1926, NYIRI u. DuBOIS 1930).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen sowohl die Wirkung von toxischen als auch von therapeutischen Herzglykosidkonzentrationen bei einem weiten veränderten Bereich von extrazellulären Calciumkonzentrationen. Bei normalem ($3,6 \text{ mÄq/l}$) und erhöhtem Calciumgehalt der Tyrodelösung ist eine eindeutige herzscheidigende Wirkung von toxischen Herzglykosidkonzentrationen und Calcium zu beobachten. Die therapeutischen Herzglykosiddosen wirken bei höheren Calciumkonzentrationen ($> 5,4 \text{ mÄq/l}$) nicht mehr kontraktionsamplitudensteigernd, sondern zeigen eine toxische Wirkung. Bei Calciummangelerscheinungen wirken Herzglykoside besser. Eine Schwellenkonzentration Digitoxigenin (1×10^{-7} g/ml), die in normaler Tyrodelösung keine therapeutische Wirkung hervorruft und bei erhöhten Calciumkonzentrationen das Herz nicht schädigt, zeigt bei einer Verminderung des extrazellulären Calciumgehaltes unter $3,6 \text{ mÄq/l}$ deutlich positiv inotrope Effekte. Die sogenannten toxischen Digitoxigenindosen verlieren ihre herzscheidigende Wirkung in calciumarmer Tyrodelösung. Die therapeutischen Herzglykosiddosen haben bei vermindertem extrazellulärem Calciumgehalt besonders ausgeprägte positiv inotrope Wirkungen. Die von uns geforderten Wirkungen der toxischen und therapeutischen Herzglykosiddosen gelten nur in einem eng umschriebenen Bereich extrazellulärer Calciumkonzentrationen. Bei erhöhten Calciumkonzentrationen ruft man mit therapeutischen Herzglykosidkonzentrationen toxi-

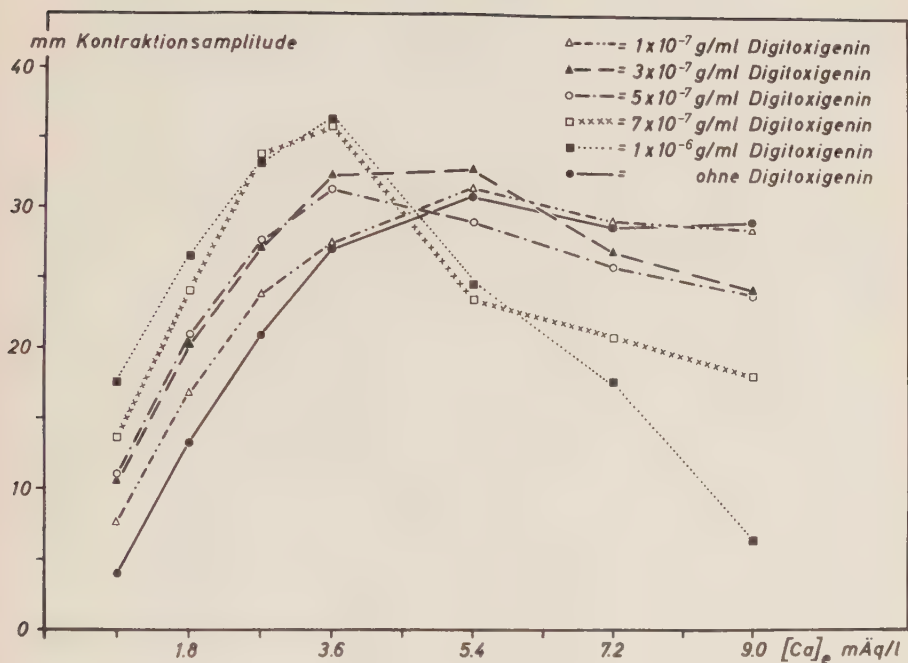


Abb. 5: Veränderung der Kontraktionsamplitude in mm nach Einwirkung sämtlicher untersuchten Digitoxigenindosen (1×10^{-7} , 3×10^{-7} , 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml) in Abhängigkeit von veränderten extrazellulären Calciumkonzentrationen. Ordinate: Absolute Veränderung der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigeneinwirkung (Kontrollwerte ausgezogene Linie). Dargestellt sind die Mittelwerte. Abszisse: Calciumgehalt der Badlösung.

Digitoxigenin g/ml	Calcium mEq/l						
	0,9	1,8	2,7	3,6	5,4	7,2	9,0
1×10^{-7}	$n = 6$ $7,6 \pm 0,6$	$n = 5$ $16,8 \pm 0,5$	$n = 5$ $23,8 \pm 0,6$	$n = 5$ $27,4 \pm 0,5$	$n = 5$ $31,4 \pm 0,3$	$n = 5$ $28,9 \pm 0,2$	$n = 5$ $28,5 \pm 0,4$
3×10^{-7}	$n = 7$ $10,6 \pm 0,8$	$n = 11$ $20,2 \pm 1,0$	$n = 7$ $27,1 \pm 0,7$	$n = 8$ $32,3 \pm 0,7$	$n = 6$ $32,7 \pm 0,6$	$n = 5$ $26,9 \pm 0,5$	$n = 6$ $24,2 \pm 3,1$
5×10^{-7}	$n = 6$ $10,9 \pm 1,0$	$n = 9$ $20,0 \pm 1,1$	$n = 13$ $27,6 \pm 1,1$	$n = 6$ $31,2 \pm 1,2$	$n = 6$ $29,0 \pm 1,0$	$n = 6$ $25,8 \pm 1,4$	$n = 6$ $23,8 \pm 1,8$
7×10^{-7}	$n = 7$ $13,6 \pm 1,4$	$n = 10$ $24,0 \pm 1,0$	$n = 7$ $33,8 \pm 1,2$	$n = 10$ $35,8 \pm 1,6$	$n = 5$ $23,4 \pm 3,0$	$n = 5$ $20,8 \pm 4,4$	$n = 5$ $18,0 \pm 2,3$
1×10^{-6}	$n = 7$ $17,5 \pm 1,3$	$n = 10$ $26,5 \pm 1,7$	$n = 7$ $33,1 \pm 1,2$	$n = 11$ $36,4 \pm 3,8$	$n = 5$ $24,3 \pm 2,7$	$n = 5$ $17,6 \pm 2,9$	$n = 6$ $6,3 \pm 5,3$
ohne Dig.(a)	$n = 14$ $4,7 \pm 1,7$	$n = 21$ $14,1 \pm 0,8$	$n = 13$ $21,2 \pm 0,7$	$n = 19$ $26,3 \pm 2,1$	$n = 11$ $30,5 \pm 0,6$	$n = 10$ $28,4 \pm 0,6$	$n = 12$ $28,0 \pm 0,5$
ohne Dig.(b)	$n = 33$ $4,0 \pm 1,3$	$n = 45$ $13,2 \pm 0,7$	$n = 35$ $20,9 \pm 0,8$	$n = 47$ $27,0 \pm 1,4$	$n = 27$ $30,8 \pm 0,9$	$n = 26$ $28,7 \pm 1,0$	$n = 28$ $28,9 \pm 1,1$

Tabelle 2: Zusammenstellung der absoluten Veränderungen der Kontraktionsamplitude in Millimeter (Kontrollwerte ohne Digitoxinogenin in Millimeter a. für die Experimente mit den Digitoxinindosen 3×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml b. für sämtliche untersuchten Digitoxinogenkonzentrationen) nach Digitoxinogeninzusatz in Abhängigkeit von der extrazellulären Calciumkonzentration. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. n bedeutet die Anzahl der Versuche.

sche Effekte hervor, während umgekehrt bei erniedrigter Calciumaussenkonzentration toxische Herzglykosidkonzentrationen therapeutische Herzwirkungen zeigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde über einen weiten Bereich die Calciumkonzentration der Tyrodelösung verändert (0,9 bis 9,0 mÄq/l) und unter diesen Bedingungen die Konzentrationswirkungsbeziehungen für verschiedene Digitoxigenindosen (1×10^{-7} , 3×10^{-7} , 5×10^{-7} , 7×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml) am Meer-schweinchenvorhof untersucht. Aus den Befunden geht hervor, daß über den gesamten untersuchten Bereich unter therapeutischen und toxischen Bedingungen ein eindeutiger synergetischer Wirkungszusammenhang zwischen Digitoxigenin und Calcium besteht.

LITERATUR

BAKER, J. B. E. :

The influence of calcium and potassium ions on the toxicity of ouabain.

Brit. J. Pharmacol. Chemother. 2, 259 (1947)

BRECHT, K., K. BARBEY, W. KUTSCHKA u. P. PAUSCHINGER:

Tetanus und Kontraktur bei der Verkürzung quergestreifter schneller und langsamer Muskeln in isotonischer KCl-Lösung und ihre Abhängigkeit von der Calciumkonzentration.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 130 (1961)

BRECHT, K. u. P. PAUSCHINGER:

Die Beeinflussbarkeit der Tiegelschen Kontraktur durch Änderung der extrazellulären Calciumkonzentration.

Experientia (Basel) 17, 141 (1961)

CAVIEZEL, R. u. W. WILBRANDT:

Die Abhängigkeit der bleibenden Herzglykosidwirkung von der Kalium- und Calciumkonzentration während der Glykosideinwirkung auf das Herz.

Helv. physiol. pharmacol. Acta 16, 12 (1958)

CAVIEZEL, R., H. KOUER u. W. WILBRANDT:

Zur Frage des Kalium- und Calcium-Antagonismus am Herzmuskel und seiner möglichen Beziehung zu Ionentransporten.

Helv. physiol. pharmacol. Acta 16, 22 (1958)

CERLETTI, A. :

Pharmakologie der Herzglykoside.

Klin. Wschr. 38, 774 (1960)

DENTZER, G. :

Untersuchungen über den Calcium- und den Magnesiumkomplex des äthylendiamintetraessigsäuren Natriums.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 226, 140 (1955)

HAJDU, S. a. A. SZENT-GYÖRGYI:

Action of digitalis glucosides on isolates frog heart.

Amer. J. Physiol. 168, 171 (1952)

KUNZ, H. A. u. F. SULZER:

Über die Hemmung des aktiven Kationentransportes durch Herzglykoside.

Experientia (Basel) 13, 365 (1957)

LENDLE, L. :

Digitaliskörper und verwandte herzwirksame Glykoside.

Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erg. Werk I (1935)

McGUIGAN, R. A. a. J. A. HIGGINS:

The influence of calcium salts on digitalis action.

J. Lab. clin. Med. 23, 839 (1938)

MOULIN, M. u. W. WILBRANDT:

Die Wirkung von Kalium und Calcium auf das Treppenphänomen am Froschherzen.

Experientia (Basel) 11, 72 (1955)

NIEDERGERKE, R. a. H. C. LÜTTGAU:

Calcium and the contraction of the heart.

Nature 179, 1066 (1957)

REITER, M. :

Wirkungen von Frequenz, Natriumentzug und Strophanthin auf Kontraktionskraft und Alkaligehalt des Herzmuskels.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 227, 300 (1956)

SALTER, W. T. a. E. A. RUNELS:

A monogram for cardiac contractility involving calcium, potassium and digitalis-like drugs.

Amer. J. Physiol. 165, 520 (1951)

SMITH, P. K., A. W. WINKLER a. H. E. HOFF:

Calcium and Digitalis Synergism.

Arch. int. Med. 64, 322 (1939)

TARAIL, R. a. W. L. WILLIAMS:

Some effect of ouabain and/or calcium in mice.

Fed. Proc. 7, 259 (1948)

WILBRANDT, W. :

Zum Wirkungsmechanismus der Herzglykoside.

Schweiz. med. Wschr. 85, 315 (1955)

WILBRANDT, W. a. R. CAVIEZEL:

Herzglykoside und Ionentransporte bei Erregung und Erholung.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 222, 203 (1954)

WILBRANDT, W. a. H. KOLLER:

Die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des Ionengleichgewichts zwischen Zellmembran und Umgebung.

Helv. Physiol. Acta 6, 208 (1948)

WOLLENBERGER, A. :

The energy metabolism of the failing heart and the metabolic action of the cardiac glycosides.

J. Pharmacol. and exp. Therap. 1, 311 (1949)

LEBENS LAUF

Am 1. Juli 1934 wurde ich als Sohn des Maschinenmeisters Karl Hoditz und seiner Ehefrau Frieda, geb. Faber, in Wiesbaden-Biebrich geboren. Dort besuchte ich die Volksschule. Im Frühjahr 1954 unterzog ich mich der Reifeprüfung an der Christian-Wirth-Schule in Usingen. Mit dem Wintersemester 1955 begann ich an der Universität Marburg Medizin zu studieren. Ab Wintersemester 1956 studierte ich an der Universität Mainz, legte dort nach dem Wintersemester 1957 die Ärztliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1957 die Ärztliche Prüfung ab. Seit dem 1. September 1961 arbeite ich als Medizinalassistent an dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz.

